PIETRO GIOELLI Libero docente

Contributo alla patogenesi delle intossicazioni in gravidanza

Estratto dagli Atti della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia. Vol. XIII, 1907.

Omaggio

PIETRO GIOELLI Libero docente

Contributo alla patogenesi delle intossicazioni in gravidanza

Estratto dagli Atti della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia. Vol. XIII, 1907.

Estratto dagli *Atti della Soc. ital. di Ostetricia e Ginecologia* - Vol. XIII.

[618.30]

CONTRIBUTO ALLA PATOGENESI DELLE INTOSSICAZIONI IN GRAVIDANZA.

PIETRO GIOELLI

LIBERO DOCENTE

Se è generalmente ammessa la predisposizione alle infezioni e intossicazioni nello stato gravidico, nel quale l'organismo deve compiere un esagerato lavoro funzionale, dovendo provvedere al ricambio materiale di due vite, e potendo ad un soverchio consumo di forze organiche, corrispondere una inadeguata riparazione, tuttavia non riesce sempre dimostrabile questa attenuata resistenza nella gravidanza. Così è nei casi di intossicazioni che colpiscono all'improvviso, in piena salute, il che smentirebbe una presistente insufficienza organica, una precedente manchevole funzionalità da parte dei principali organi emuntori destinati alla neutralizzazione, all'eliminazione dei principî tossici.

L'iperproduzione tossica, che si manifesta ad un tratto, in alcune delle più terribili malattie della gravidanza, non si spuò spiegare senza l'intervento di altri fattori eziologici, di rapida azione patogena, più verosimilmente di origine esogena, non essendo sufficiente l'autointossicazione nei casi sopra indicati a darci una spiegazione esauriente, specialmente nell'ittero grave, atrofia giallo acuta del fegato, nell'eclampsia a decorso straordinariamente rapido in donne senza precedenti morbosi.

Nulla ancora di certo si è assodato sulla sede, e sulla natura dell'agente patogeno in queste malattie, se questo sia di origine intrinseca, o estrinseca all'organismo; in riguardo alla prima, alcuni autori credono possa risiedere nel prodotto del concepimento, e in questo prima si generino i veleni tossici, che secondariamente passerebbero nell'organismo materno, ma la maggior parte degli ostetrici sono contrari a questa teoria fetale,

che oltre al non essere dimostrata, riesce anche in contradizione coi fatti. Poichè, dato l'iniziarsi del processo tossico nel prodotto di gestazione, il primo a risentirne dovrebbe essere il feto, ma questo viene o è portato alla luce col parto forzato, quasi sempre in condizioni vitali; e quando è morto e lungi dal presentare le alterazioni viscerali che si riscontrano nella madre, e nonostante le gravi condizioni di questa, si presenta nella maggior parte dei casi, di sviluppo normale, senza che in esso si riscontrino le caratteristiche patologiche del processo morboso materno. Così nell'eclampsia, decorsa con esito letale per la madre, si possono avere feti che nati a termine, possono vivere; nella atrofia giallo acuta i feti quasi sempre prematuri, soccombono pochi giorni dopo la madre; le statistiche pubblicate in proposito ne fanno conferma.

D'altra parte in altri casi, nei quali il prodotto del concepimento più si presenta alterato, morto da più giorni, macerato, l'organismo materno poco ne risente, finchè rimangono integre le valide barriere poste dalla natura a sua difesa, le quali non permettono l'entrata a germi capaci di provocare la decomposizione del prodotto di gestazione.

E' razionale quindi ammettere la sede primitiva nell'organismo materno; ma in quale parte di esso si producono questi principî tossici, che in seguito penetrano nel circolo, arrivano agli organi principali (fegato, reni) e più facilmente, per la menomata resistenza del loro parenchima nella gravidanza, in breve tempo danno luogo a profonde alterazioni di questi visceri, seguite dalla rapida soppressione della loro funzione.

Già nello stato normale l'organismo produce veleni, che vengono neutralizzati ed eliminati, ed è noto essere l'intestino l'officina principale e si sa come i microorganismi che in grande quantità ospita, abbiano una parte importante come generatori, provocando la decomposizione degli abbuminoidi e segregando così veleni putridi in grande copia.

Le condizioni che possono favorire l'iperproduzione di tossine, tossi albumine, nel canale intestinale, sono pure quelle che si possono frequentemente riscontrare nello stato gravidico; così la stipsi che favorisce il ristagno delle materie alimentari, l'ostacolata funzione del fegato, nel deflusso della bile all'intestino che

non arriverebbe più in quantità sufficiente a neutralizzare veleni putridi dotati di grande tossicità, e che assorbiti possono intaccare il plasma del sangue, il parenchima degli organi stessi emuntori. Gli esperimenti di Schiff, di Eck, dimostrano come al fegato spetti l'ufficio di neutralizzare i veleni provenienti dall'intestino; Bouchard, d'altra parte, provò che una rigorosa antisepsi intestinale diminuisce la tossicità delle urine, e così quando succede una rapida iperproduzione di principi tossici, e anche il filtro renale ne resta intaccato, rimane pure impedita l'eliminazione, e risulta così una doppia sorgente di tossiemia. Per questa doppia alterazione funzionale epato renale, alcuni autori ammettono una stretta parentela tra ittero grave, atrofia giallo acuta, ed eclampsia; entrambe sarebbero una manifestazione diversa di intossicazione a rapido decorso. Stroganoff nega l'origine fetale dell'eclampsia e la crede dal risultato dei suoi studî, di natura infettiva, natura che viene ammessa pure da altri per l'atrofia giallo acuta del fegato. L'affinità tra questi due processi morbosi, verrebbe anche dimostrata dal riscontrarsi spesso lesioni viscerali molto rassomigliati in casi di eclampsia di ittero grave o atrofia giallo acuta, tanto nei reni, che nel fegato, che dalle alterazioni a tipo emorragico; emorragie periferiche, più frequenti nell'eclampsia, e comuni anche nell'ittero grave, possono arrivare a quelle di carattere degenerativo; rigonfiamento torbido degenerazione granulo grassa degli epiteli ghiandolari, fino alla necrosi della cellula epatica caratteristica nell'atrofia giallo acuta; e ancora un'altra ragione di affinità verrebbe dal fatto ritenuto possibile da alcuni osservatori che la tossina stessa che dà nella madre il quadro clinico ed anatomo patologico d'un'atrofia giallo acuta del fegato, possa dare sul feto quello di un'eclampsia, e dall'osservazione di altri di manifestazioni eclamptiche in casi di ittero grave. Come causa di queste alterazioni patologiche epato-renali e del conseguente alterato chimismo cellulare, che si può verificare rapidamente tanto nell'eclampsia, che nell'ittero grave, atrofia giallo acuta del fegato, venne considerata la compressione meccanica dell'utero gravido sui visceri e specialmente sul fegato e reni, compressione che alcuni autori francesi credono sufficiente alla genesi dell'itterizie gravi. In realtà però anche quando l'utero raggiunge dimensioni notevoli, come per idram-

mios, gravidanza doppia, raramente si osserva l'insorgere di itterizie, anche leggiere.

D'altra parte l'ittero grave, atrofia giallo acuta, possono verificarsi in qualsiasi epoca della gravidanza, e anche all'infuori di questa nel puerperio, come i casi di atrofia giallo acuta per una sepsi acuta in puerperio, descritti da Hecker Sthol; perciò sia questi fatti di compressione, come anche l'autointossicazione, (che non può insorgere tutta ad un tratto, occorrendo un certo periodo di tempo per arrivare al grado di produrre fenomeni morbosi sì rilevanti) non possono darci la spiegazione completa dei casi di ittero grave a decorso straordinariamente rapido in gestanti, senza precedenti anamnestici, e senza alcun sintomo morboso precursore della grave malattia, pure ammettendo che codeste condizioni possono dare nella gravidanza una certa predisposizione .

Quindi le intossicazioni endogene non sarebbero i soli fattori capaci ad un tratto di produrre il quadro morboso di questa malattia, senza l'intervento di altri agenti di origine estrinseca che arrivati nel canale intestinale possono generare veleni putridi in gran quantità, e così rendersi causa dell'irruente tossiemia, delle lesioni epato renali e della rapida soppressione della funzione dei due più importanti organi emuntori — fegato e reni — come in pochi giorni si ha nei casi di ittero grave e di atrofia giallo acuta, all'incontro di altre affezioni epatiche prodotte da alterazioni viscerali che vanno formandosi lentamente. In favore della possibilità che in questa malattia si tratti di un etero intossicazione provocata da agenti di natura microbica estrinseci all'organismo, che introdotti coi cibi, bevande, acque impure diano un'infezione in primo tempo e pervenuti in gran quantità e grandemente moltiplicatisi nel tubo digerente, in secondo tempo una rapida produzione di principî tossici, capaci d'intaccare il parenchima epatico più facilmente ancora nello stato gravidico, cagionando in breve tempo la distruzione della cellula epatica, come può verificarsi nell'atrofia giallo acuta del fegato anche in soggetti senza precedenti morbosi, nè predisposizione data dalla sifilide, o dall'alcoolismo, si possono citare le epidemie descritte da varî autori. Così quelle di ittero grave e di atrofia giallo-acuta osservate da Robaix Douillé, Saint Vel, Bardinet Meunier Smith

citate da Chauffard, di morbo del Weill da Iaeger, e i dieci casi di atrofia giallo-acuta del fegato in soldati che uno dopo l'altro ammalarono nella stessa camerata, descritti da Arnauld, e citati dall'Eichorst; queste endemie non potrebbero spiegarsi se non ammettendo una causa unica data da agenti patogeni estrinseci all'organismo, più probabilmente di origine idrica.

A conferma si possono ancora citare il caso di Stirl verificatosi in seguito ad ingestione di acqua di chiavica, quelli di Hueber dovuti a bagni nel Danubio in località, ove il fiume era inquinato da cloache; di Pfuhl, di Russel di epidemie in famiglie pel ristagno delle acque di uso domestico verificatesi in Glasgow; di Henning per uso di acque inquinate di stagni.

Le ricerche batteriologiche fatte da varî autori nel sangue, nel fegato e negli altri visceri, in vita e dopo morte, in casi di ittero grave e di atrofia giallo acuta, diedero il riscontro di differenti microorganismi; Klebs trovò bacilli, Eppinger, Balzer Boinet, Boy-Tessier micrococchi; Le Gal, Girode, lo stafilococco aureo; Hanòt Vincent il b. coli, Guarnieri il b. icterogenes, Tomkins numerosi cocchi nelle arterie e capillari interlobulari del fegato; Ramglaret e Mahen parecchie specie nello stesso individuo, b. termo, stafilococchi, pneumobacilli, streptococchi. In base a questo reperto di tante diverse specie, riesce difficile dimostrare l'origine microbica del processo morboso, nè si può ritenere come agentc specifico di questa malattia ogni singolo differente germe riscontrato nei casi riportati, e piuttosto stando a questi riscontri batteriologici si dovrebbe ammettere un infezione e intossicazione polimicrobica, che non monomicrobica. D'altra parte in molti altri casi può mancare il riscontro di microorganismi tanto nel sangue circolante, che nei visceri, come trovarono Senator Kohler Rosenhein, e come risultò pure in 4 su 5 ammalate di ittero grave da me esaminate; parimenti le indagini bacteriologiche nell'eclampsia diedero sempre esito negativo. Ciononostante non si può escludere l'azione dei microorganismi per via indiretta in questi casi, senza che sia necessaria la loro presenza nel sangue nei visceri, potendo nell'intestino loro sede abituale, segregare prodotti tossici che penetrati in gran quantità nel circolo sanguigno per mezzo della

vena porta, possono accumularsi nel fegato stante la grande vascolarizzazione di quest'organo, e produrre in questo viscere le rapide caratteristiche lesioni patologiche necrobiotiche della cellula epatica.

Nell'intento di portare il mio contributo alla soluzione del quesito eziologico sopra esposto, e all'oscura patogenesi dell'ittero grave, ho già in antecedente studio esposto il risultato delle ricerche cliniche sperimentali fatte in proposito; a queste ne posso aggiungere altre che mi fu dato praticare in seguito, in altre ammalate di ittero grave e di atrofia giallo acuta del fegato, e che qui riassumo brevemente.

In complesso di 5 casi di ittero grave in gestanti senza precedenti morbosi, tutti decorsi in breve tempo, e terminati con esito letale per la madre e pel prodotto del concepimento; a questi si può unire un altro caso di ittero benigno per la madre, letale pel feto nato vivo e vissuto 10 giorni, che si verificò nel mese stesso in cui si era notato un caso di ittero grave. In tutti questi sei casi, nelle placente, e nei feti sezionati appena era possibile, non si riscontrarono lesioni patologiche apprezzabili; nessuna traccia di decomposizione, o alterazioni viscerali, anche nei feti nati morti e relativi annessi fetali; due sole ammalate partorirono feto morto, mentre altre quattro dettero alla luce o spontaneamente o col parto forzato feti vivi, di regolare sviluppo, e di quest'ultime tre ammalate di ittero grave, e la quarta quella affetta da ittero benigno. Se ai casi sopra accennati, si aggiungono quelli descritti da altre autori come Mascagni, Acconci. Catterina Bertino, ecc. Si ha una prova maggiore in appoggio a quanto sopra è stato affermato, che le condizioni nelle quali si presentano i feti riescono in contraddizione all'ipotesi di una primaria sede del processo morboso nel prodotto del concepimento, depongono cioè contro alla teoria fetale, ammessa da alcuni autori anche nell'ittero grave. Le ricerche batteriologiche che mi fu dato praticare nei casi sopra detti, tanto in vita che in morte quando l'autopsia era concessa, sia nell'ammalate sul sangue circolante, sui visceri (fegato milza) colla puntura esplorativa, salasso, sia colle indagini dirette dei visceri al tavolo anatomico, diedero reperto negativo di microorganismi in tutte le prove, salvo nel primo caso studiato, nel quale si potè separare alla necroscopia, dalla milza e fegato, in cultura pura, un bacillo, già descritto in antecedente memoria, e che si dimostrò il più virulento e tossico, di tutti gli altri isolati in questi casi. Nelle placente, nei feti sezionati tutti appena morti, eccetto uno otto ore dopo morto, si ebbe riscontro positivo di microorganismi in due placente e in

due feti su sei placente e sei feti esaminati, questi riscontri positivi si ebbero in casi di atrofia giallo acuta del fegato, negativo riuscì il reperto nel caso di ittero benigno nella placenta, e nel feto morto dopo 10 giorni. In un feto morto due giorni dopo il parto, e 40 ore dopo la madre, in caso di atrofia giallo-acuta, si isolò dal sangue del cuore, dalla milza, dal fegato, un *b. proteus* pure riscontrato nelle feci della madre, che sarà più avanti menzionato; lo stesso reperto si ebbe nella placenta corrispondente; tanto nel primo che nella seconda si ebbe in cultura pura; in un 2° feto esaminato 36 ore dopo espulso, e morto 34 ore dopo la madre, in altro caso della stessa malattia, si separò in cultura pura dal sangue del cuore, dalla milza dal fegato un *b. coliforme;* da una seconda placenta di un altro caso di ittero grave nel quale il feto morì appena nato si ebbe un altro *b. coliforme*, che non si potè riscontrare nel sangue e visceri del feto corrispondente. L'indagine batteriologica delle feci delle ammalate venne praticata in quattro casi, in tre di atrofia giallo-acuta del fegato e nel quarto nel caso di ittero benigno; in due dei tre casi di ittero grave si potè aggiungere pure l'esame batteriologico del contenuto intestinale ricavato all'autopsia in diverse porzioni dell'intestino. Nelle feci di queste ammalate è risultato in generale un numero di specie microbiche inferiore a quello che si riscontra in altri processi morbosi; predominava or l'una or l'altra delle specie *coli, protei, coliformi similtifi*, grandemente moltiplicati, che dava quasi la totalità delle colonie nelle piastre. Di tutte le specie batteriche separate nel complesso delle indagini batteriologiche in questi casi, quattro microorganismi si dimostrarono i più virulenti e tossici, primo il *b. coliforme* ricavato all'autopsia in cultura pura dal fegato e milza del primo caso di atrofia giallo-acuta, gli altri tre tutti isolati dalle feci, in ordine decrescente per virulenza, il *b. proteus* sopra menzionato con caratteri morfologici culturali in parte eguali a quelli del *proteus mirabilis* in parte al *vulgaris*, che produceva rapida putrefazione degli albuminoidi nelle culture con sviluppo di grandissima quantità di idrogeno solforato non mai osservato in altre culture della stessa o di diversa specie si isolò dalle feci del terzo caso di ittero grave, come pure dalla placenta e feto. Vengono dopo un *similtifo* ricavato dalle feci del secondo caso con caratteri culturali biologici molto rassomiglianti al *paratifo* B, dal quale si distacca e più si accosta ai *coliformi* per la formazione di indolo in qualche vecchia cultura; e quarto per patogenità un *b. coli* che si separò dalle feci stesse dell'ammalata del terzo caso in un al *proteus* sopra menzionato. Con questi quattro microorganismi, che subito ai primi passaggi negli animali si dimostrarono i più virulenti di tutti gli altri riscontrati nei casi di ittero grave, atrofia giallo-acuta del fegato, si praticò una lunga serie di esperimenti iniettando culture fresche di 24 ore, culture di più giorni di termo-

stato sterilizzate col coloroformio, col calore, le tossine delle culture filtrate alla candela, nel tessuto cellulare sottocutaneo, nel peritoneo, nelle vene, e anche per via boccale introdotte nello stomaco in topi, cavie, conigli. Questi esperimenti si praticavano appena separate le specie più virulenti in ogni singolo caso, scelte dopo le prime prove sulla virulenza nei comuni animali di gabinetto, allo scopo di provare se era possibile ottenere lesioni viscerali negli animali inoculati specialmente nel fegato che potessero paragonarsi a quelle che si riscontrano nei casi di ittero grave atrofia giallo acuta. In questa prima serie di esperimenti non si ottennero risultati soddisfacenti, le alterazioni patologiche constatate erano poco caratteristiche nel fegato nel quale si arrivava alla produzione di aree, poco estese di degenerazione grassa in qualche caso, infiltrazione leucolitaria nella trama delle trabeccole, in alcuni punti ectasia dei capillari con piccoli infarti emorragici, l'alterazine della cellula epatica più spiccata ottenuta in questi primi esperimenti era data dalla degenerazione torbida con nucleo indistinto, protoplasma granuloso, goccioline di grasso, in alcune isole poco estese del parenchima epatico. Più spiccate si dimostrarono le alterazione renali; capsule surrenali ingrossate emorragiche, rene molle con chiazze giallastre e fine punteggiature emorragiche, canalicoli renali ripieni di detriti, granulazioni di grasso, gli epitelii di questi in alcuni tratti in degenerazione granulo grossa, alcune volte alcuni punti della rete capillare corticale, erano ostruiti da trombi composti di leucociti, di detriti diversi. Specialmente erano evidenti nei casi nei quali gli animali si mantenevano più a lungo in vita queste lesioni nel rene, mentre quelle del fegato non oltrepassarono quelle sopra descritte; le stesse alterazioni viscerali aveva ottenuto ad un grado press'a poco eguale il Carbone con culture sterilizzate col cloroformio di *b. coli,* isolati da casi di ittero grave. In seguito a questo risultato, tentai, col rendere di maggior effetto patogeno i prodotti tossici solubili filtrati, quelli delle culture sterilizzate col cloroformio, col calore, di ottenere lesioni patologiche del fegato al grado da potersi paragonare a quelle date dall'atrofia giallo acuta, che mancavano nel quadro anatomo-patologico presentato dagli animali inoculati negli esperimenti precedenti; a questo scopo prima di intraprendere la seconda serie di esperienze procurai di rinforzare la virulenza e tossicità dei quattro microorganismi, sopra indicati, onde averle, il più che fosse possibile, superiori a quelle originali. Il metodo seguito, e che si dimostrò il più sicuro, e che mi ha dato risultati migliori anche per altre specie batteriche, è fondato nel fatto che si verifica quando si iniettano culture nel cavo peritoneale, nel tessuto cellulare, che non tutti i microorganismi iniettati sono capaci di passare nel sangue, solo i più virulenti cioè quelli che hanno resistito alla fagocitosi, ai poteri difensivi extracellulari dell'orga-

nismo in sito. In base a questa naturale selezione si possono rendere sempre più virulenti coll'iniettare la minima dose letale nel cavo peritoneale, e, morto l'animale, raccolto il sangue dal cuore nella maggior quantità possibile a seconda dell'animale, si semina in 10-20 cc di brodo, dopo 24 ore di termostato si inietta un altro animale diminuendo la dose iniettata nella prima prova, e così di seguito sino ad arrivare al massimum di virulenza. Così avuto il germe al grado più alto della sua attività patogena, si ha pure già rinforzata la tossicità; in questi passaggi virulenze e tossicità camminano di pari passo; onde avere i migliori prodotti tossici, semino il sangue raccolto dal cuore dell'animale morto nelle 24 ore colla minima dose letale possibile, in brodo ricco di albuminoidi preparato dall' infuso di carne 1 kg in un litro e mezzo di acqua, di 24 a 36 ore, peptonizzato a 2 % salato 0,5 %; sterilizzato col minimum di T necessaria, e di reazione spiccatamente alcalina, eguale a quella più adatta per la produzione della tossina difterica. Queste culture fatte nel brodo sopra indicate, in Erlemmeyer piuttosto grandi, erano tenute in termostato da 4 a 15 giorni, a seconda dovevano essere sterilizzate col cloroformio o calore nel minor tempo possibile onde averle sterili, o si filtravano alla candela per la tossina. E furono queste ultime tossi proteine di culture sterilizzate, tossine filtrate, che diedero i migliori risultati iniettati con dosi di poco inferiori alla letale ad intervalli di 16, 30, 40 e 48 ore, sia nella vena marginale dell'orecchio, che nel peritoneo, sottocute, nei conigli e cavie; nei topi che non si potevano mantenere in vita che breve tempo, non si ebbero risultati soddisfacenti. Specialmente, coi prodotti tossici non di una sola specie dei microorganismi, ma di diversi dei quattro esperimentati iniettati nello stesso animale a differenti intervalli, come tossine di culture filtrate alla candela di una specie, alternate con culture ster lizzate col calore col cloroformio di altra specie, si raggiunse il più grande effetto patogeno, e nel fegato si produssero le lesioni caratteristiche date dall'atrofia giallo acuta ad un grado finora non raggiunto: che più si resero evidenti nei giovani conigli meno nelle cavie, quando si mantenevano in vita da 5 a 9 giorni, terminando in coma interrotto da convulsioni, contrazioni degli arti, in alcuni animali gravidi, si ebbe anche l'aborto, di poco precedente la morte. Il fegato in questi casi si presentava con caratteri macroscopici simili a quelli che si riscontrano nell'ittero grave e nell'atrofia giallo acuta, notevolmente rammollito, flacido, giallo brunastro con strie rossastre, altre volte variegato a piccole chiazze bianco giallastre su fondo rosso scuro, in un caso si presentò con bordi assottigliati rappresentando la figura di una foglia di fico le sezioni di questo viscere riescivano molto friabili. L'esame istologico oltre le alterazioni renali sopra descritte, in certi casi anche ad un grado

maggiore, specialmente delle lesioni a tipo emorragico, che pure si presentarono spiccate nel fegato, e che rappresentano quelle che ordinariamente si riscontrano nell'eclampsia, rilevo nell'ultimo viscere gradazioni nell'entità della lesione a seconda che più o meno a lungo si era mantenuto in vita l'animale; nel primo caso si aveva un estesa degenerazione granulo-grassa, aree più o meno estese di vera nevrosi del tessuto epatico che arrivò sino alla distruzione di più acini, nel campo microscopico non si trova più altro che un detrito di gocciole di grasso, granulazioni amorfe circondate da cellule atrofiche sformate, qua e là piccole isole ancora di tessuto sano. Nel secondo caso cioè quando l'animale moriva più presto le lesioni parenchimali si trovavano ad uno stadio meno avanzato si avevano piccole rare aree di necrosi, le cellule epatiche si presentavano ancora distinte rigonfie, altre piene di gocciole di grasso granulazioni diverse, in alcune nucleo indistinto in altre ancora visibile non più disposte in trabeccole; in alcuni estesi tratti, ectasia dei capillari, con travasi sanguigni cospicui, come si può rilevare dai preparati microscopici che presento e dalle figure di alcuni più caratteristici qui unite.

Quest'ultimo risultato ottenuto, credo sia sufficiente a dimostrare l'azione distruttiva necrobiotica dei prodotti tossici dei microorganismi tutti provenienti dall'organismo materno, 3 dalle feci, 1 dal fegato e milza, sulla cellula epatica, al grado che si riscontra nell'atrofia giallo-acuta, oltre alle altre lesioni caratteristiche nei reni. E così resterebbe confermato, colla prova diretta, che sin ora mancava, che microorganismi anche non presenti nel sangue o nel viscere stesso, possano agire egualmente pei loro prodotti tossici segregati nell'intestino, e di qui per mezzo del circolo sanguigno arrivati al fegato, ai reni, produrre le lesioni caratteristiche dell'ittero grave o atrofia giallo-acuta; e forse anche nell'eclampsia potrebbe verificarsi un fatto simile stante la parentela tra le due affezioni morbose, il che avvalorerebbe l'opinione di Stroganoff e di Pinzani, essere l'eclampsia di natura infettiva, come pare innegabile per l'ittero grave, e per l'atrofia giallo acuta.

Quest'eziologia viene ancora convalidata dalle circostanre nelle quali si verificarono: I cinque casi di ittero grave e di atrofia giallo-acuta del fegato, più un sesto estraneo alla clinica e verificatosi in Genova in gestante, contemporaneamente ai primi tre nostri, furono dati tutti da persone di bassa condizione sociale, in tre furono accertati disordini dietetici, seguiti tosto da

forti disturbi gastrici e dall'itterizia; in tutti i casi ricoverati nella clinica si potè escludere come causa predisponente, la sifilide l'alcolismo, in donne senza altri precedenti morbosi; quattro di questi casi furono osservati a brevi intervalli dal gennaio al marzo 1904 in un epoca di continue pioggie, durante le quali le acque potabili, di Genova specialmente, si caricano di microorganismi come ha dimostrato il Canalis.

Così anche nei nostri casi verrebbe confermata la probabilità del'origine idrica, dimostrata dai varî autori sopracitati; se a questo si aggiungono gli strapazzi ai quali spesso sono assoggettate le donne di misere condizioni, durante tutta la gravidanza stessa, l'alimentazione impropria con cibi, bevande non sempre sani, si viene a creare quello stato di pauperismo predisponente dato dalle condizioni famigliari cittadine, (nei casi riportati dagli autori di atrofia giallo-acuta non ne trovai alcuno descritto in persona agiata) contro il quale l'unica profilassi efficace sarebbe il miglioramento delle condizioni igienico sociali, e al quale più di tutti ha diritto, chi deve provvedere a due vite e si trova in condizione, direi, di predisposizione fisiologica.

Dall'esito dei nostri casi di ittero grave, o atrofia giallo-acuta, letale in breve tempo in tutti, tanto per la madre che pel feto (che al *maximum* si mantenne in vita 2 giorni) anche a termine, tanto nei casi di parto forzato che spontaneo) e dal contingente casistico di questa malattia dato da diversi autori, si rileva l'inutilità della provocazione del parto, anche nell'intento di migliorare le condizioni della madre, come credeva utile il Braun, chè l'iniziarsi del parto, e lo svuotarsi dell'utero non hanno influenza sul decorso, rapido, fatale sia nella madre che nel prodotto del concepimento, si deve quindi accettare l'opinione di Müller, non essere indicato l'intervento ostetrico in questa malattia.

La cura medica che verrebbe suggerita dalla sede e dall'eziologia del processo morboso sopra discusse, nell'ittero grave o atrofia giallo-acuta del fegato, se possibile ancora in tempo, dovrebbe essere indirizzata alla pronta ed energica eliminazione degli agenti patogeni e dei loro prodotti tossici dall'intestino, dovrebbe provvedere a una susseguente adeguata disinfezione, e a svelenare il sangue coi moderni rapidi mezzi terapeutici (salasso, ipodermoclisi ecc.) senza preoccuparsi del prodotto del concepimento che

è fatalmente condannato. Nei casi osservati, la cura medica venne iniziata dopo prolungata aspettativa, e il sussidio terapeutico fu impari allo scopo, specialmente per il timore del medico pratico di un intervento che potesse riescire dannoso allo stato di gravidanza, per modo che quando le ammalate vennero trasportate in clinica si trovavano in condizioni disperate e morirono al 2° giorno o 24, 20, 16, e 10 ore dopo il loro ingresso.

La via da seguirsi nella terapia di questa malattia, sopra accennata sarebbe anche dimostrata razionale dal modo in cui avvenne la guarigione di un caso di atrofia giallo acuta del fegato citato dall'Eichorst, con diarrea profusa, 10, 15 scariche giornaliere, abbondanti sudori, poliuria; il tentare in tempo con mezzi, energici di avere questa risoluzione del processo morboso non può essere controindicato dal pericolo di aggravare le condizioni di queste ammalate, per le quali l'esito letale riescì sempre inevitabile.

Prima di terminare debbo ricordare pertanto, l'utile consiglio dato in proposito ai medici pratici dall'illustre clinico di Genova: *Di non prendere alla leggiera certi disturbi gastroenterici nelle gestanti, specie quando in una stessa località accade constatare qualche forma di ittero grave, specie quando le condizioni igieniche famigliari e cittadine, non siano superiori a qualunque deficienza.*

BIBLIOGRAFIA.

Bouchard: *Autointossication dans le maladies.* Paris, 1889.

Stroganof: Congresso inter. di Ostet. Ginec. Seduta del 16 settembre 1902. Roma.

Cristalli: *Brevi considerazioni a proposito delle autointossicazioni gravidiche* in *Archiv. di Ost. e Gin.* prof. Morisani, 1901, Napoli.

Barone, in *Arch. Ostet. Ginec.* prof. Morisani, Napoli, 1902.

Hecker-Sthol, in *Monatsch. für Geburt.*, 1883, Bd. XXI. Ref. *Trattato di medicina* Charcot, Beuchard, Brissaud, ecc., cap. « Malattie del fegato in gravidanza del Chauffaad ».

Robaix: Ref. *Tratt. di Med., ecc.*, loc. cit.

Donillè: *Thèse de Montpellier*, 1871. Ref., loc. cit.

Sanit-Vel, in *Gazet des Hôpitaux*, 1862. Ref., loc. cit.

Bardinet, in *Union Médical*, 1813. Ref., loc. cit.

Meunier, *Thèse de Paris*, 1872. Ref., loc. cit.

Smith, in *Norhwestern medic. and surgic. Journal*, 1874. *Transaction of the American Gynec. Soc.*, 1881, t. VI.

Jaeger: *Die Aetiol. d. Iufert. fieberch. Icterus Weill*, ecc., in *Zeitsch. f. Hyg.*, 12 b., 1892, pag. 595.

Arnould: Ref. Ermanno Eichorst. *Trattato di Patologia e Terapia speciale medica*, trad. ital.

Stirl, in *Deutsch medic. Wohens*, 1889, n. 39.

Hueber, in *Deutsch militarische Zeitsch.*, 1890, pag. 1.

Pfhül, in *Berlin Klinihsh. Wochensch.*, 1891, n. 50.

Henning, in *Samml. Klin. Vörträge*, 1891, n. 8. Ref. *Tratt. Med.*, loc. cit.

Hlebs, Eppinger, Balzer, Boinet, Boy, Tessier, Le Gal, Girode. Ref. *Tratt. Med.*, loc. cit.

Hanöt: Soc. Méd. del Hôpit., 1893, *Semaine Médicale*, 12 avril 1893.

Vincent-Flügge: *Die Microorganismen*, 1896. Tratt., loc. cit.

Tomkins. Ref. *Tratt. di Port. Terap. Med.* Eichorst.

Ermannno Eichorst: *Trattato di Patologia e Terapia speciale Medica.*

Guarnieri, in *Bollet. della Soc. Lancisiana.* Roma, 1888.

Ramglaret et Mahen. Ref. *Tratt., ecc.* Eichorst.

Senator, Kohler, Rosenheim. Ref. *Tratt. Eichorst.*

De Paoli-Gioelli: *Ricerche clinich. batt. in caso itt. grave*, in *Arch. Ost. Gin. Morisani*, 11, 1904, Napoli.

Gioelli: *Contributo allo studio della patogenesi dell'itt. grave in gestanti.* Soc. Tip.-litog. ligure, Genova, 1905. *Gazetta degli Osp. e Clinich.*, n. 15, 1906, Milano.

Mascagni: *Un caso di atrofia giallo acuta del fegato.* Soc. Toscana di Ost. Gin. Ref. *La Rass. di Ost. Gin.*, n. 5, 1903, Napoli.

Acconci. Ref. *Arch. di Ostet. Ginec.*, 191.

Catterina: *Itterizia in gravidanza*, in *Arch. Ost. Gin*, Morisani, 1901.

Carbone: *Ricerche nell' ittero grave.* Modena, Soc. tipog. Soliani.

Canalis: *L'acqua che si beve.* Conferenza all'Università Popolare Genova.

Braun: *Tratt. di Ostetric.*, trad. ital. Napoli, 1869, pag. 259.

Müller, in *Handbuch der Geburtshulfe*, B. d. II, pag. 918, Ref. *Tratt. Med. Charcot*, ecc.

Eichorst, loc. cit.

Maragliano, in *Gazzetta degli Osped. e delle Cliniche*, n. 145, 1905.

Pinzani: *Contributo clinico all'etiologia e terapia dell'eclampsia.* Atti Società Ital. di Ost. e Gin., vol. IX, Firenze.